اثر فنوباربیتال در یرقان نوزاد

مجلهٔ طلام پزشکی
سال چهارم ، شمارهٔ ۴ ، صفحه ۳۴۲ ، ۱۳۵۴

دکتر رضاقریب*

در بالین نوزادیکه به یرقـان مبتلا است همیشه این سئوال پیش میآیدکه برای جلوگیری ازعوارض بعدی ازدیاد بیلی‌روبین سرم چه بایدکرد . چنانچه بیماری همولیتیك نوزادان و یا سپتی‌سمی علت یرقان باشد ومیزان غلظت بیلی‌روبین به‌ارقام غیرمعمول‌وخطیر برسد راه چاره فقط تعویض خون است تا بدین وسیله از تراکم بیلی روبین درنسج عصبی و پیدایش کرنیك تروس (۱) جلوگیری شود . ولی اگر برای بالا بودن بیلی روبین دلیل روشنی نتوان یافت وغلظت این ماده در سرم بحدی نباشدکه لزوم تعویض خون را ایجاب نماید آنوقت راه حل دیگری باید اندیشید .

بیلی‌روبینی که در زندگی داخل رحمی‌توسط جنین ساخته میشود از جفت عبورکرده و از طریق کبد مـادر دفع میشود (۲). کبد نوزاد برای‌چند روز الی چندهفتهٔ اول عمرقدرت دفع بیلی‌روبین را بطورکامل ندارد و این عدم‌کفـایت کبد را به‌کمبود آنزیـم گلوکورونیل ترانسفراز منسوب کرده‌اند(۳).

مقدار بیلی‌روبین‌سرم در دوهفتهٔ اول تخمیناً در۲۵ درصدنوزادان رسیده (۲۵۰۰ گرم یابیشتر بهنگام‌تولد) و تقریباً در ۶۰ درصد نوزادان نارس (کمتر از ۲۵۰۰ گرم بهنگام تولد) تا ۱۰ میلی گرم درصد افزایش میبابد (۴). گرچه بعضی از مطالعات نشان داده که اگر بیلی روبین سرم در نوزاد از میزان معینی تجاوز نکند بی‌خطر است و بدرمان نیاز ندارد (۱ و ۴). برخی دیگر از محققین ثـابت کرده‌اند که مهـارت عضلانی و رشد عقلانی در ۸ماهگی در تعدادی ازکودکان‌که بهنگام تولد بیلی‌روبینمی(بین ۱۶ تـا ۱۹ میلی گرم درصد) داشته‌اندکمتر از گروه شاهدبوده است (۵) وبدینمناسبت یافتن روشی بمنظور پـائین آوردن میزان بیلی‌روبین سرم در نوزادان مجوز بالینی میبابد. یرقان ناشی از بیماری همولیتیك نوزادان ویاسپتی سمی موضوع بحث این مقاله نیست زیرا همانطورکه قبلا بیان شد برای درمان و جلوگیری از ازدیاد بیلی‌روبین وعوارض مربوطه در این حالات باید به‌تعویض خون مبادرت نمود .

تجویز فنوباربیتال یکی ازروشهائی است‌که درسالهای اخیر برای پائین آوردن بیلی روبین سرم بکار رفته است . فنوباربیتال رابدو صورت برای‌این منظورمصرف کرده‌اند. یکی استعمال‌فنوباربیتال به‌مادران حامله قبل از تولد نـوزاد و دیگر تجویزدارو به‌نوزاد در روزهای اول‌تولد.

فنوباربیتال بموجب گزارشهای موجود باعث‌کاهش بیلی‌روبین‌سرم میگردد. ابتدا این‌اثرنزد حیوانات آزمایشگاهی مانندخرگوش وموش به‌ثبوت رسید (۶و۷) وسپس در مورد نوزاد آدمی‌آزمایش گردید (۸).

مکانیسم دقیق‌پائین‌آمدن بیلی‌روبین سرم پس‌از استعمال‌فنوباربیتال بخوبی معلوم نیست ولی بنظر میآید این دارو موجب افزایش و یا تشکیل آنزیم یوریدین دی فسفوگلوکورونیل ترانسفرازبشود (۷و۹و۱۰و۱۱). این‌آنزیم‌واسطه‌پیوند بیلی‌روبین‌با گلیکورونید (Glucuronide Conjugation) است .

فنوباربیتال درارگانل‌های‌داخل‌سلولی کبد تغییراتی ایجادمیکند. چون ارگانل‌های سلولهـای‌کبد محتوی آنزیم‌های مختلف است لذا فنوباربیتال بطور غیرمستقیم باعث تغییراتی درآنزیم‌های‌کبدی منجمله یوریدین دی فسفوگلوکورونیل ترانسفراز میشود (۱۲). عیـار آنزیم مزبور در سلولهـای کبد نوزادان آدمی وبعضی از

* شیراز ـ دانشکده پزشکی ـ دانشگاه پهلوی.

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-08]

حیوانات کم است . شاید جزئی از علت شدت یرقان فیزیولژیك ویا یرقانهای ناشی از کم‌خونی همولیتیك نوزادان وسپتی سمی کمبود همین آنزیم باشد . ازدیاد آنزیم یوریدین دی فسفو گلوکورونیل ترانسفراز پیوند بیلی روبین آزاد سرم (Bilirubin Conjugation) را تسهیل وتسریع میکند(۷).

فنوباربیتال در غلظت بیلی‌روبین سرم موش کان (Gunn Rat) یعنی حیوانیکه طبیعتاً فاقد آنزیم یوریدین‌دی فوگلوکورونیل ترانسفراز است اثری ندارد (۱۳). نزد آدمی نیز مرضی شبیه حالت موشهای کان وجود دارد وآن عبارتست از کم خونی غیر همولیتیك مادرزاد بعلت نقصان ویافقدان آنزیم یوریدین‌دی‌فسفو-گلوکورونیل ترانسفراز . چون تجویز فنوباربیتال درابتدا نزد این بیماران باعث‌کاهش بیلی‌روبین سرم گردید (۸) درابتدا این آنزیم را دخیل نمیدانستند ولی تجارب بعدی نشان دادکه موارد کم خونی غیر همولیتیك مادرزاد (سندرم کریگلر نجار) از لحاظ شدت علائم وتظاهرات بالینی وچگونگی وراثت وبالاخره مؤثر بودن ویا نبودن فنوباربیتال در هبر بیلی‌روبین‌امی بدودسته تقسیم میشوند(۱۴) و استناد به‌تجربه قبل(۸). موقعی صورت گرفته که اشکال بالینی این سندرم متمایز نشده بوده است . بنابراین‌درحال حاضر افزایش فعالیت آنزیم یوریدین دی فسفو گلوکورونیل ترانسفراز قابل قبول‌ترین نظریه درخصوص چگونگی کاهش بیلی-روبین سرم پس از تجویز فنوباربیتال است . برخی از محققین دیده‌اندکه دراثر تجویز فنوباربیتال بیلیروبین سریعتر وبهتر از مجاری‌صفراوی نوزادان حیوانات آزمایشگاهی دفع می‌شود. این اثردرمواردیکه بمادران آنها قبل‌از زایمان فنوباربیتال میداده‌اند نیز مشاهده شده است (۷). فنوباربیتال بخودی خود در اتصال بیلی‌روبین به‌آلبومین سرم اثری ندارد (۱۵).

اینك بشرح پژوهش‌هائیکه در این زمینه انجام شده وسپس بذکر شمه‌ای از مضار فنوباربیتال مبادرت خواهیم کرد.

یکی‌ازمحققین(۱۰)پرونده مادران‌حامله‌ای‌که بعلل‌مختلف (صرع ویا اکلامپسی)اقلا بمدت دوهفته قبل‌از زایمان فنوباربیتال‌مصرف میکرده‌اند مورد مطالعه قرار داد . سپس میزان بیلی‌روبین نوزاد این مادران‌را بررسی نمود ونتایج زیر عاید گردید : بیلی‌روبین در ۵/۱ درصد از۹۸ نوزاد رسیده ودر ۴/۸ درصد از ۲۱ نوزاد نارس بیش از ۱۰ میلی گرم درصد بوده است . حال آنکه مقدار بیلی روبین در ۲۲/۶ درصد از ۱۴۶۹ زایمان در مادرانیکه فنوباربیتال دریافت نمیداشته‌اند از ۱۰ میلی گرم درصد تجاوز کرده است . این تفاوت کاملاً نمایان است . پژوهش‌های دیگری نیز دراین زمینه صورت گرفته که مؤید بررسی فوق میباشد . در یکی ازاین تحقیقات (۱۶) بمادران حامله دوهفته قبل اززایمان روزانه ۳۰ تا ۱۲۰ میلی گرم فنوباربیتال تجویز کردند . غلظت بیلی‌روبین سرم در نوزادان این دسته پائین‌تر از گروه شاهدبوده است . در بررسی دیگر (۱۷) نوزادان ۲۴ مادر درمان شده با فنوباربیتال (۶۰ میلی گرم در روز از سی‌امین هفته حاملگی) را با نوزادان ۲۰مادر از گروه شاهد مقایسه‌نمودند. میزان‌بیلی‌روبین سرم در روز سوم زندگی نزد گروه اول ۴/۴ (۲/۳±۴/۴) و در دستهٔ دوم ۸/۲ (۲/۸±۸/۲) میلی گرم درصد بوده‌است . بیلی روبین بالاتر از ۱۰ میلی گرم درصد فقط ، در یك نوزاد از گروه درمان شده ملاحظه گردید . درصورتیکه این حالت در ۶ مورد از گروه شاهد مشاهده شد . درتحقیق دیگر (۱۸) غلظت بیلی‌روبین سرم در یرقان‌هائی که مربوط به‌کم خونی همولیتیك نوزادان و یاآنوکسی نبوده پس از تجویز فنوباربیتال بمیزان ۸ میلی گرم برای هرکیلوگرم وزن بدن در روزکاهش یافته است . در این بررسی تغییرات بیلی‌روبین سرم را در ۲۰ نوزاد پس از تجویز روزانه ۸ میلی گرم فنوباربیتال برای هرکیلوگرم وزن بدن با ۲۰ نوزاد شاهد مقایسه نمودند . رویهم رفته غلظت بیلی-روبین سرم درگروه درمان شده پائین‌تر از گروه شاهدبوده‌است. درپژوهش دیگر(۹)۸۰۸نوزاد (بابیش‌از۲۵۰۰گرم وزن‌بهنگام تولد) را بصور مختلف تحت اثر فنوباربیتال قرار داده و غلظت بیلی‌روبین سرم را بررسی کرده‌اند. فنوباربیتال در ۱۱۷ مورد فقط بمادران از دوهفته قبل‌از زایمان تجویز گردید. فنوباربیتال در ۴۵۲ مورد منحصراً به‌نوزادان داده شد . در ۲۳۹ مورد بقیه فنوباربیتال بمادران‌حامله‌ونوزادان داده‌شدکه ذکرجزئیات‌مطالعه ازحوصله این‌مختصرخارج است ولی‌نتیجهٔ کلی باین‌شرح می‌باشد: اولا غلظت بیلی‌روبین سرم نوزادان درسه شق مذکور پائین‌تراز گروه شاهد بوده است .

ثانیاً روش‌سوم مؤثرترین طریق برای‌کاهش بیلی‌روبین سرم‌بوده از این قرار :

بمادران اقلاً سه روز قبل‌از زایمان روزانه ۵۰ تا ۱۰۰ میلی گرم فنوباربیتال‌از راه دهان تجویز میشود . به‌نوزادان درسه روزاول عمر ۵ میلی گرم فنوباربیتال داخل عضله تزریق میگردد (جمعاً ۷ تا ۱۰ تزریق).

معمولا فنوباربیتال درپائین‌آوردن بیلی‌روبین، چنانچه غلظت این ماده درسرم خیلی بالا باشد، کمتر مؤثر است (۹).

دوتن از محققین کودکان چینی را برای مطالعه اثر فنوباربیتال برروی‌غلظت بیلی‌روبین سرم انتخاب نمودند (۱۹) ودریافتند که اولا بیماری همولیتیك نوزادان از نوع ناسازگاری (Rh) خون مادر با نوزاد نادر است (فقط ۰/۱ درصد چینی‌ها Rh منفی‌اند)

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-08]

ثانیاً نارس بودن نسج و وظائف کبد ونتیجتاً کمبود قدرت ترکیبی بیلی‌روبین باپروتئین (Conjugation) نزد چینی‌ها با مقایسه با سایر نژادها شایع‌تر و واضح‌تر است . درتحقیق فوق ۲۱۰ نوزاد که غلظت بیلی‌روبین سرم آنها بین ۱۰ تا ۲۰ میلی گرم درصد بود مورد مطالعه قرار گرفتند . میزان بیلی‌روبین سرم ۹۳ نوزاد پس از درمان بافنوباربیتال (۵ میلی گرم سه مرتبه روزانه برای نوزادان‌رسیده و۶ میلی گرم برای هر کیلو گرم وزن بدن درروز برای نوزادان کمتر از ۲/۵ کیلو گرم بمدت ۲ تا ۷ روز) را با ۱۱۲ نوزادشاهد (بدون درمان) مقایسه نمودند. افزایش‌بیلی‌روبین در ۵۳ کودك از دستهٔ شاهد بحدی بودکه تعویض خون ضرورت یافت . درصورتیکه عمل تعویض خون فقط در ۴ مورداز دسته‌کودکان درمان شده لازم آمد .

همچنین درمان‌با فنوباربیتال غلظت بیلی‌روبین را درحالات دیگر نوزادان مانند عدم تجانس خون از نوع (ABO) وکمبود آنزیم گلوکز ۶ـ فسفات دهیدروژناز (G6PD) بطور قابل ملاحظه پائین آورد .

معهذا باید اذعان کرد که نتایج حاصله درمورد اثر فنوباربیتال‌در غلظت‌بیلی‌روبین‌سرم توسط کلیهٔ محققین‌یکسان نبوده‌است . برخی از مؤلفین اثر قابل ملاحظهٔ در بیلی‌روبین سرم نوزاد پس از تجویز فنوباربیتال بمادران حامله (۲۰) یا به نوزادان (۱۲) مشاهده نکردند. تحقیقات دیگرنیز نظریهٔ پیشین‌را مبنی‌برکاهش بیلی‌روبین سرم متعاقب درمان با فنوباربیتال تأیید نکرده‌اند (۱۷و۲۱و۲۲). دریکی از مطالعات (۱۷) به ۴۶ نوزاد رسیده درخلال سه‌روز اول‌عمر فنوباربیتال (۲/۵ میلی گرم چهارمرتبه در روز) تجویز گردید واثر قابل ملاحظه‌ای درغلظت بیلی‌روبین سرم مشاهده نشد . همین مؤلف به۲۰ نوزاد نارس فنوباربیتال (۲/۵ میلی گرم چهار مرتبه در روز) درمدت ۷ روز اول عمر تجویز نمود وتغییر محسوسی در میزان غلظت بیلی‌روبین سرم ملاحظه نکرد . در پژوهش دیگر (۲۲) مصنف ۵۲ نوزاد رسیده راکه غلظت بیلی‌روبین سرم‌آنهاتا۱۲میلی گرم درصدافزایش‌یافته بود با ۸ میلی گرم فنوباربیتال برای هر کیلو گرم وزن بدن در روزتحت‌درمان قرارداد وبابیلی‌روبین‌سرم ۱۲ نوزاد شاهدمقایسه نمود واختلاف قابل ملاحظه‌ای مشاهده نکرد .

باتوجه به‌این اختلاف عقاید، پزشك درانتخاب فنوباربیتال برای درمان نوزادان یرقانی به‌تردید گرفتار میشود . معهذا تحقیقات اخیر از ایراداتی عاری نیستند. از اینقرار:

اولا ناکافی بودن مقدار فنوباربیتال تجویز شده بقسمی‌که قادر به‌تحریك آنزیم یوریدین دی فسفو گلوکورونیل ترانسفراز نبوده است (۹). ثانیاً کاهش غلظت بیلی‌روبین سرم قبل از روز چهارم درمان قابل ملاحظه نیست (۱۸) بنابراین امکان دارد بعضی از پژوهش‌گران (۱۷ و ۲۳) پیش از روز چهارم درمان در میزان بیلی‌روبین سرم پس از تجویز فنوباربیتال قضاوت‌کرده باشند .

مؤثر نبودن فنوباربیتال در پائین آوردن بیلی‌روبین سرم نقص مهمی‌برای این‌دارو ویانحوهٔ درمان بحساب نمیآید ولی‌پاره‌ای‌از عوارض‌که به‌مصرف فنوباربیتال منسوب‌کرده‌اند ایراد کلی در استعمال این دارو محسوب میگردد .

قبلااشاره شدکه‌فنوباربیتال در ارگانل‌های‌سلولهای‌کبدکه‌محتوی آنزیم‌های‌گوناگون منجمله یوریدین دی فسفو گلوکورونیل ترانسفراز است تغییراتی ایجاد میکند . این تغییرات رانبایدکلا نافع و یاالاقل بی‌ضرر دانست زیرا ممکن است مقاومت سلولهای کبد را در مقابل داروهای هپاتوتوکسیك کاهش دهد (۱۲). بنابراین قضاوت در مورد آثار فنوباربیتال دربافت کبد موقعی معتبر است‌که تغییرات حاصله پس ازگذشت چندین سال بعداز مصرف دارو بررسی شود .

متابولیسم واثر درمانی بعضی از داروها بواسطه فنوباربیتال تغییر پیدا میکند. قبل ازاینکه استعمال فنوباربیتال برای بهبود یرقان تعمیم پیدا کند اثر آن در مورد ساختن و یا ازدیاد آنزیم‌های کبدی‌جهت‌تسریع ویاتغییرمتابولیسم پاره‌ای‌از داروها شناخته‌شده بود . افزایش فعالیت آنزیم بطور تجربی در نوزاد خرگوش‌پس ازتجویز فنوباربیتال به‌ثبوت رسیده‌است (۲۳) . متابولیسم‌بعضی از داروها توسط فنوباربیتال تسریع میگردد مانند دیلان تین (۲۴)ودیژی توکسین(۲۵) وسترولها (تستوسترون‌وپروژسترون وکورتیکوسترون) (۲۶ و۲۷).

گواینکه مرگ ومیر نوزادان نارس (۱۰۰۰ تا ۲۵۰۰ گرم بهنگام تولد) بموجب بررسی یکی از محققین پس از تجویز فنوباربیتال کاهش یافته (۲۸) ولی این تحقیق مورد تأیید برخی دیگر از پژوهش‌گران واقع نشده‌است. برطبق مطالعهٔ یکی از مصنفین تجویز فنوباربیتال به‌خوکچه هندی قبل از زایمان‌همراه باازدیاد سقط جنین ونقصان وزن درجین نوزادان زندهٔ این‌حیوان بوده است (۲۹). همچنین تزریق فنوباربیتال به موشهای حامله مصادف باکندی رشد وازدیاد مرگ ومیر درجانور شیرخواربوده است (۳۰). همچنین درمطالعهٔ اخیر نشان داده شده‌که متابولیسم استروئیدهای تناسلی در نوزاد موشهای درمان شده مختل‌میگردد واین تغییرات ممکن است در قدرت توالد وتناسل آیندهٔ حیوان مؤثر باشد .

عیوب انعقادخون‌نیز به‌استعمال فنوباربیتال منسوب گردیده‌است. بیماری خونریزی دهنده نوزادان باشکل شدید خود نزدکودکی که مادرش‌مقادیر هنگفت فنوباربیتال مصرف میکرده گزارش‌داده

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-08]

شده است (۱۲). بنظر میآید علت خونریزی در این کودك ناشی از نقصان فاکتور ستوارت باشد .

عوارض دیگری که در نوزاد پس از تجویز فنوباربیتال بمادر قبل از زایمان ملاحظه گردیده است عبارتند از تضعیف مرکز تنفس و پائین افتادن فشار خون (۲۱) وپیدایش سندرم خماری در نوزاد (Withdrawal syndrome) (۳۱).

نتیجه : از مجموع بررسیهای فوق اینطور استنتاج میشود که مقدار بیلیروبین سرم در نوزادان رسیده باتجویز فنوباربیتال بمادران قبل از زایمان از ۲ تا ۴ میلی گرم درصد کاهش مییابد. از آنجاکه غلظت بیلیروبین در ۷۷ تا ۹۵ درصد نوزادان‌رسیده (بدون کم‌خونی همولیتیك ویاسپتی سمی) معمولا از ۱۰ میلی گرم درصد تجاوز نمیکند و نیز این مقدار بیلیروبین بی خطر است (۵) لذا تجویز فنوباربیتال بمادران قبل از زایمان دوا نیست . اگر بخواهیم میزان بیلیروبین سرم نوزادان رسیده را از ارقام فوق پائین‌تر نگهداریم بناچار نباید در بسیاری از مادران حامله بدون‌ضرورت فنوباربیتال‌تجویز گردد. ارزش‌درمانی فنوباربیتال درمقایسه باعوارضی که در نوزاد پس از تجویز دارو بمادر پیش از زایمان‌بوجود میآورد [مانند تضعیف مرکز تنفس وپائین‌افتادن فشار خون (۲۱) وسندرم خماری (۳۱) و تغییرات متابولیك (۱۲و۲۳و۲۴و۲۵و۲۶و۲۷)] محل تردید است.

غلظت بیلیروبین درنوزادان نارس بمراتب بیشتر واحتمال بروز عوارض‌عصبی‌یرقان نیزودرآنان‌زیادتراست. بنابراین‌اگراستعمال فنوباربیتال قبل از تولد مجوزی داشته باشد در مادرانی است‌که احتمال میرود نوزاد نارس بدنیا آورند . ولی بموجب تجربهٔ بعضی از محققین تأثیر فنوباربیتال در اینگونه موارد کمتر از زایمان‌هائی‌است‌که منجر به‌موالید رسیده میگردد (۲۱).

باتوجه به‌اختلاف نظرهائی‌که در مورد مصرف فنوباربیتال برای درمان یرقان وجود دارد بنظر میرسدکه درحال حاضراین دارو نباید بطور همگانی جهت معالجه یرقان نوزادان بکار رود معهذا دربعضی از مراکزکه وسایل تشخیص یرقان بسهولت در دسترس نباشد و بیلیروبین سرم نوزاد متدرجاً افزایش یابد میتوان از فنوباربیتال استفاده نمود . در بیمارستانهای ماکه تهیه خون‌هنوز بامعضلات فراوان همراه است شاید صلاح باشد از فنوباربیتال در بعضی از بیماریها بعنوان داروی‌کمکی قبل از تهیه خون استفاده شود. اثرفنوباربیتال درکاهش بیلیروبین سرم درناسازگاری‌خون از نوع ABO ویا نقصان آنزیم G6PD به‌تجربه ثابت شده‌است (۱۹). درخاتمه باید تکرار شودکه فنوباربیتال قائم‌مقام تعویض خون دربیماری همولیتیك نوزادان ویاسپتی سمی نمیباشد .

REFERENCES:

1- Gerrard, J.: Kernicterus. Brain 75: 526, 52.
2- Odell, G B : Physiologic hyperbilirubinemia in the neonatal period. New Engl. J. Med. 277: 193, 67.
3- Brown, A.K., et al.: Studies on the neonatal development of glucuronide conjugating system. J. Clin. Invest. 37: 332, 58.
4- Trolle, D : Incidence and possible relation to athetosis of neonatal jaundice of unknown etiology. Arch. Dis. Child. 39: 85, 64.
5- Boggs, T.R., et al : Correlation of neonatal serum bilirubin concentration and developmental status at age 8 months. J. Pediat. 71: 553, 67.
6- Catz, C., and Yaffee, S.J.: Pharmalogical modification of bilirubin conjugation in the newborn. Amer. J. Dis. Child. 104: 516, 62
7- Catz, C., and Yaffee, S.J.: Barbiturate enhancemant of bilirubin conjugation and excretion in young and adult animals. Pediat. Res. 2: 361, 68.
8- Crigler, J.F., et al.: Sodium phenobarbital induced decrease in serum bilirubin in an infant with congenital nonhemolytic jaundice and kernicterus. J. Clin. Invest. 45: 998, 66.
9- Trolle, D : Decrease of total serum bilirubin concentration in newborn infants after phenobarbitone treatment Lancet 2: 705, 68.
10- Trolle, D : Phenobarbitone and neonatal icterus. Lancet 1: 251, 68
11- Yaffee, S.J., et al.: Enhancement of glucuronide conjugating capacity in a hyperbilirubinemic infant due to apparent enzyme induction by phenobarbital. New Engl. J. Med. 275: 1261, 66.
12- Quted from wilson, J.T.: Phenobarbital in the neonatal period. Pediat. 43: 424, 69.

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-08]

13- De Leon, A., et al.: The effect of Phenobarbital on hyperbilirubinemia in glucuronyl transferase deficient rats. J. Lab. Clin. Med. 70: 273, 67.

14- Arias, I.M., et al.: Chronic none-hemolytic unconjugated hyper-bilirubinemia with glucuronyl transferase deficiency: Clinical, biochemical, pharmacologic and genetic evidence of heterogeneity. Amer. J. Med. 47: 95, 69.

15- Quoted from reference 9.

16- Mauer, H.M., et al.: Reduction in concentration of total serum bilirubin in off-spring of women treated with phenobarbitone during pregnancy. Lancet 2: 122, 68.

17- Ramboer, C., et al.: Controlled trials of phenobarbitone therapy in neonatal jaundice. Lancet 1: 966, 69.

18- Stern, L., et al.: Effect of phenobarbital on hyperbilirubinemia and glucuronide formation in newborn infants. Amer. J. Dis. Child. 120: 26, 70.

19- Yeung, C.Y. and Field, C.E.: Phenobarbitone therapy in neonatal hyperbilirubinemia. Lancet 2:135,69.

20- Walker, W., et al.: Barbiturate and hyperbilirubinemia of prematurity. Lancet 1: 548, 69.

21- Behrnam, R.E., et al.: Phenobarbital for neonatal jaundice J. Pediat 76:954, 70.

22- Cunningham, M.D., et al.: Clinical experience with phenobarbitone in icterus neonatorum. Lancet 1: 550, 69.

23- Hart, L.G. et al.: Stimulation of hepatic microsomal drug metabolism in the newborn and fetal rabbit. J. Pharmacol. Exp. Ther. 137: 103, 62.

24- Cucinell, S.A, et al.: Stimulatory effect of phenobarbital on the metabolism of diphenylhydantoin. J. Pharmacol. Exp. Ther. 141: 157, 63.

25- Jelliffee, R.W., et al.: Effect of phenobarbital on digitoxin metabolism Clin. Res. 14: 160, 66.

26- Conney. A H., et al.: Increased activity of androgen by hydroxylases in liver microsomes of rats pretreated with phenobarbital and other drugs. J. Biol. Chem. 238: 1611, 68.

27- Kuntzman, R., et al.: Effect of drugs and insecticides on the anesthetic action of steroids. Endocrinology 77: 952, 65

28- Trolle, D.: A possible drop in first week mortality rate for low-birth-weight infants after phenobarbutone treatment. Lancet 2: 1123, 68.

29- Becker, R. E.: The fate of off-spring from mother receiving Sodium pentobarbital before delivery. Neurology 8: 776, 58.

30- Fahim, M.S., et al.: Effect of phenobarbital on lactation and the nursing neonate. Amer. J. Obst. Gynec. 101: 1103, 68.

31- Desmond, M.M, et al.: Maternal barbiturate utilization and neonatal withdrawal symptomatology. J. Pediat. 80: 190, 72.

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-08]